

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 564 467

(21) N° d'enregistrement national :

84 07841

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 495/04; A 61 K 31/40 // (C 07 D 495/04,
207:337, 333:24).

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 21 mai 1984.

(71) Demandeur(s) : ADIR. — FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : Michel Wierzbicki.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 47 du 22 novembre 1985.

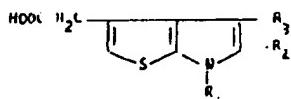
(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(74) Mandataire(s) :

(54) Nouveaux dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les
renfermant.

(57) Nouveaux dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole, utilisables
comme médicaments, et répondant à la formule :



dans laquelle :

— R₁ est hydrogène ou alcoyle de C₁ à C₅:



— R₂ et R₃ sont alternativement hydrogène ou dans lequel
X est hydrogène, halogène, alcoyle ou alcoxy de C₁ à C₅ et m
est un nombre entier de 1 à 5.

Ces nouveaux dérivés peuvent être utilisés en thérapeutique
notamment dans le traitement des douleurs aiguës ou chroni-
ques.

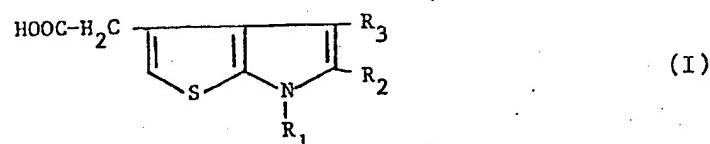
FR 2 564 467 - A1

D

- 1 -

La présente invention a pour objet les nouveaux dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

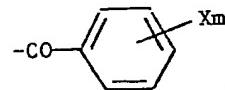
Elle concerne particulièrement les dérivés de
5 thiéno [2,3-b] pyrrole de formule générale I :



dans laquelle :

-R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, en chaîne droite ou 10 ramifiée, et,

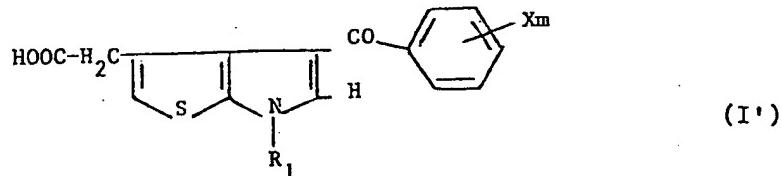
-R₂ et R₃ qui ont dans chaque formule des valeurs différentes, représentent alternativement un atome d'hydrogène ou un radical de formule :



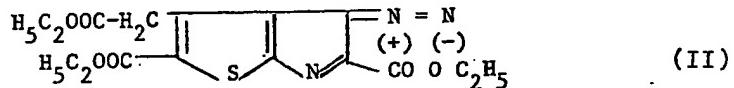
15 dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoxy ayant chacun 1 à 5 atomes de carbone, et m représente un nombre entier de 1 à 5

- 2 -

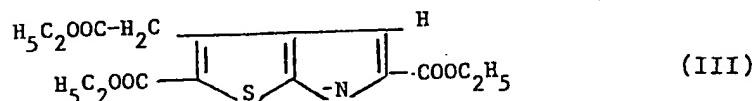
La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des dérivés de formule générale I' :



- dans laquelle R_1 , X et m ont les significations définies ci-dessus, caractérisé, en ce que :
- l'on réduit le [4 H] diazo - 4 diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole de formule II :



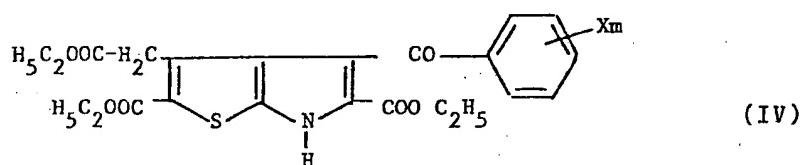
- 10 par chauffage dans un alcool, ou par action d'un hydrure pour donner le diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole de formule III :



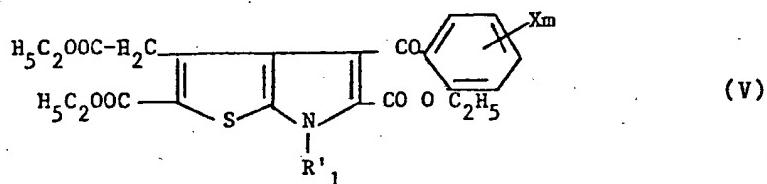
- lequel soumis à la réaction de Friedel-Crafts avec un
15 chlorure de benzoyle approprié, en présence d'un acide de Lewis conduit aux benzoyl - 4 diéthoxycarbonyl - 2,5

- 3 -

éthoxycarbonylméthyl -3 thiéno [2,3-b] pyrrole de formule générale IV :



5 dans laquelle X et m ont les significations précédemment définies, dérivés que l'on soumet éventuellement à une alcoylation par un halogénure d'alcoyle R'₁-Hal dans lequel R'₁ représente un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée, et Hal représente un atome de chlore ou de brome, pour obtenir les alcoyl - 6
10 benzoyl - 4 diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl -3 thiéno [2,3-b] pyrroles de formule générale V :

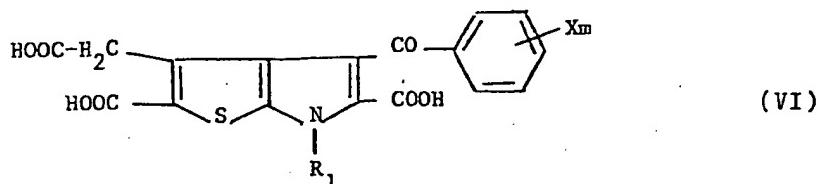


15 dans laquelle X, m et R'₁, ont les significations précédemment définies; l'alcoylation étant réalisée avantageusement en présence d'une base telle que par exemple l'hydrure de sodium, l'éthylate de sodium, le tertiobutylate de potassium ou l'amidure de sodium, dans un solvant approprié comme, par exemple, le benzène, l'éther ou l'éthanol ;

- puis, l'on saponifie les tri-esters de formule générale IV ou V précédemment obtenus, au moyen d'une base, telle que par exemple, la soude ou la potasse ;
- l'on soumet les dérivés ainsi formés, à une hydrolyse acide ;

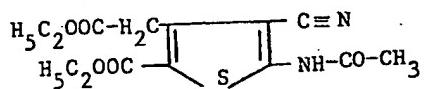
- 4 -

- et enfin, l'on décarboxyle de façon spécifique les dérivés obtenus de formule générale VI :



dans laquelle X, m, et R₁ ont les significations précédem-
5 ment définies,
en opérant par chauffage dans un solvant adéquat tel que,
par exemple, l'acide acétique ou l'acide trifluoroacétique,
selon la méthode décrite dans la demande de brevet européen
N° 82104852.7.

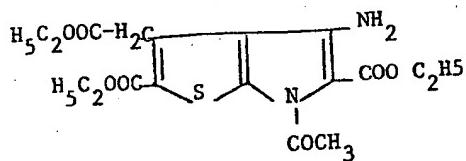
- 10 Le [4 H] diazo-4 diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole de formule II, utilisé comme matière première a été obtenu selon la méthode décrite par WIERZBICKI M. et Coll., Bull. Soc. Chim. Fr. (1975) 1786-1792, comme suit :
- 15 L'acétamido - 2 cyano - 3 éthoxycarbonylméthyl - 4 thiophène de formule :



réagit avec un halogéno acétate d'éthyle en présence d'une base telle que, par exemple, l'hydrure de sodium ou le
20 carbonate de sodium ou de potassium, dans un solvant adéquat comme, par exemple, l'acétone, le diméthylformamide ou le

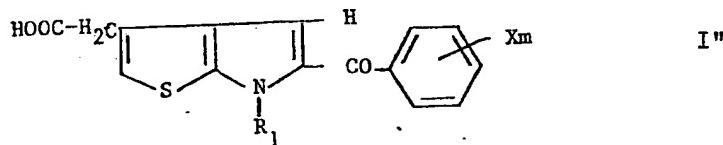
- 5 -

dioxane, pour donner en une seule étape l'acétyl - 6 amino - 4 diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole de formule :



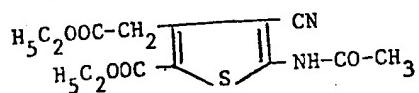
5 que l'on diazote par action d'un nitrite tel que, par exemple, le nitrite de sodium ou de potassium, dans un acide comme, par exemple, l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique, puis hydrolyse pour donner le 4 H diazo - 4 diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno 10 [2,3 -b] pyrrole.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des dérivés de formule générale I" :



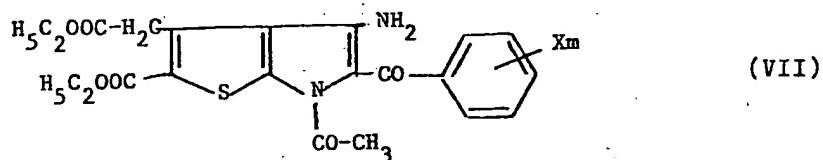
dans laquelle R₁, X et m ont les significations précédemment 15 définies, caractérisé en ce que :

- l'on fait réagir l'acétamido - 2 cyano - 3 éthoxycarbonyl-5 éthoxycarbonylméthyl - 4 de formule :



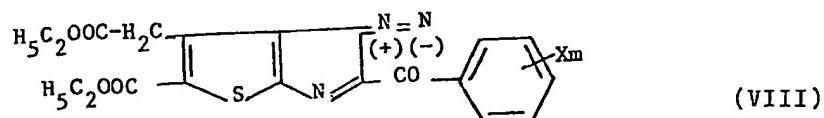
- 6 -

avec une α - halogéno acétophénone en présence d'une base, telle que, par exemple, l'hydrure de sodium ou le carbonate de sodium ou de potassium, dans un solvant adéquat, pour obtenir en une seule étape les acetyl - 6 benzoyl - 5 5 amino - 4 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrroles de formule générale VII :



dans laquelle X et m ont les significations précédemment définies,

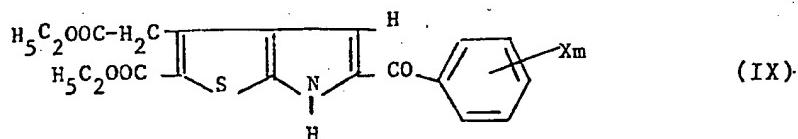
- 10 - que l'on diazote au moyen d'un nitrite tel que, par exemple, le nitrite de sodium ou de potassium en présence d'un acide comme, par exemple, l'acide chlorhydrique ou sulfurique, dans un solvant adéquat comme, par exemple, l'eau, l'éthanol, le méthanol ou l'acide acétique
 15 - puis hydrolyse le composé formé pour obtenir les [4 H] diazo - 4 benzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrroles de formule générale VIII



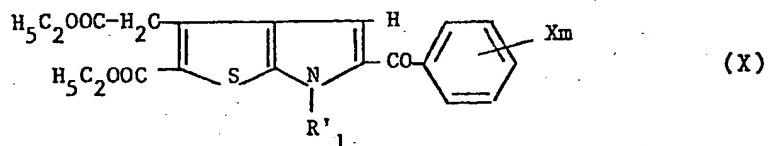
dans laquelle X et m ont les significations précédemment définies ;
 20 que l'on dédiazote ensuite pour obtenir les di-esters

- 7 -

benzoylés de formule générale IX :

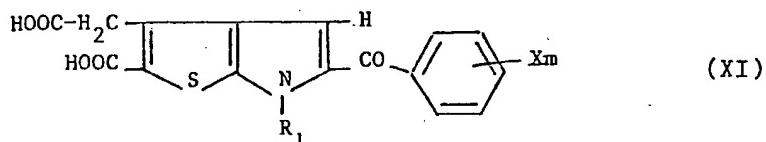


5 dans laquelle X et m ont les significations précédemment définies, que l'on soumet éventuellement à une alcoylation par un halogénure d'alcoyle R'₁-Hal précédemment défini, pour conduire aux dérivés N - alcoylés de formule générale X



10 dans laquelle R'₁, X et m ont les significations précédemment définies ;

- puis l'on saponifie et hydrolyse les di-esters de formule générale IX et X par des moyens conventionnels pour obtenir les diacides de formule générale XI :



15 dans laquelle R'₁, X et m ont les significations précédemment définies,

- que l'on décarboxyle sélectivement par chauffage dans un

- 8 -

solvant adéquat, pour obtenir les dérivés I".

Cette décarboxylation s'effectue de façon particulièrement avantageuse dans un solvant tel que, par exemple, l'acide acétique ou l'acide trifluoroacétique selon la méthode

5 décrite dans la demande de brevet européen N° 82.104852.7.

L'alcoylation des dérivés de formule générale IX s'effectue de façon particulièrement adéquate, dans un solvant approprié en présence d'une base comme, par exemple, l'éthylate de sodium dans l'éthanol, le tertbutylate de 10 potassium dans le tert butanol, l'hydroxyde de sodium dans l'eau ou l'hydrure de sodium dans le diméthylformamide.

La dédiazotation des dérivés de formule générale VIII s'effectue avantageusement par réduction avec un hydrure, ou par chauffage avec un réducteur comme l'éthanol, ou par 15 action de l'acide hypophosphareux, éventuellement en additionnant au milieu un initiateur radicalaire comme, par exemple, le peroxyde de benzoyle ou l'azo bis isobutyronitrile.

L'ensemble des dérivés de formule générale I' et II' forme 20 l'ensemble des dérivés de formule générale I.

Les dérivés de formule générale I possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes, notamment principalement des propriétés analgésiques, et, des propriétés anti-inflammatoires.

25 Leur toxicité est faible ; leur DL₅₀ déterminée par voie orale chez la souris se situe entre 250 et 2000 mg/kg.

L'activité analgésique des dérivés de l'invention a été mise en évidence notamment par le test de Hendershot, L.C., Forsaith, J.J., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1959), 125, 237, 30 relatif aux crampes abdominales induites par la phénylbenzoquinone, et par le test de Koster R., Anderson M., de Beer E.S., Fed. Proc. (1959), 18, 412, relatif aux étirements à

- 9 -

l'acide acétique. Pour chacun de ces tests, la dose efficace moyenne DE₅₀ se situe pour les dérivés de l'invention entre 10 et 100 mg/kg en administration orale chez la souris Swiss.

- 5 L'activité anti-inflammatoire des dérivés de l'invention a été étudiée selon différents tests.

En particulier, selon le test de La Belle A. et Tislow R., J.Pharmacol. Exp. Ther. (1950), 98,19, relatif à la douleur provoquée par une arthrite au nitrate d'argent, la dose efficace moyenne (DE₅₀) des produits de l'invention se situe entre 50 et 200 mg/kg en administration orale chez le rat.

10 Avec le test de Sancilio L.F.,J. Pharmacol. Exp. Ter. (1969) 168,199, concernant la pleurésie à la carragénine, les produits de l'invention présentent une activité très significative entre 12,5 et 200 mg/kg en administration orale chez la souris Swiss.

15 Ces produits sont actifs dans le test de l'oedème plantaire à la carragénine WINTER C.H., RISLEY E.A., NUSS G.W., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1962) 111,554 à des doses comprises entre 50 et 200 mg/kg P.O chez le rat.

De même, dans le test de l'arthrite à l'adjuvant de FREUND (NEUBOULD B.B., Br. J. Pharm. Chemoth. 21 127 (1963)) les produits sont actifs à des doses comprises entre 50 et 200 mg/kg.

20 25 Par ailleurs, avec le test de la plaque chauffante selon la méthode de Chen I.Y.P. et Beekman H., Science (1951) 113,631, les doses actives des dérivés de l'invention sont supérieures à 50 mg/kg en administration sous-cutanée, chez la souris NMRI, ce qui montre l'absence d'activité centrale 30 pour les composés ainsi testés.

- 10 -

L'application du test de Flower R.J., Chung H.S. et Cushman D.W., Prostaglandines (1973), (4), 325, aux dérivés de l'invention a montré que certains de ces dérivés sont inhibiteurs des systèmes enzymatiques de synthèse des 5 prostaglandines pour des doses inhibitrices moyennes (DI_{50}) pouvant descendre jusqu'à $10^{-6}M$ ce qui tend à prouver que les dits-produits ont un mode d'action considéré comme périphérique.

Les propriétés pharmacologiques ci-dessus décrites ainsi que 10 la faible toxicité de dérivés de formule générale I permettent leur utilisation en thérapeutique principalement dans le traitement des douleurs aigües ou chroniques et notamment des douleurs accompagnant un processus inflammatoire (douleurs rhumatismales d'arthrose, d'arthrite, de 15 lombosciatique, etc...) des douleurs traumatiques, post-traumatiques ou post-opératoires, des douleurs des sphères ORL, stomatologique ou génito-urinaire, et également de certaines céphalées, névralgies, migraines et douleurs cancéreuses.

20 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif : un composé de formule générale I, mélangé ou associé à un excipient pharmaceutique approprié, comme par exemple, l'eau distillée, le glucose, le lactose, l'amidon, le talc, 25 l'éthyl cellulose, le stéarate de magnésium ou le beurre de cacao.

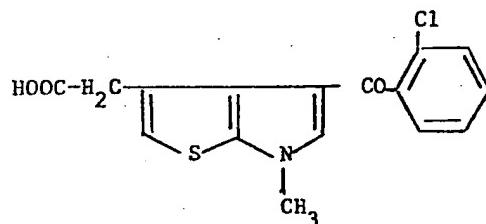
Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosée et peuvent contenir de 25 à 250 mg de principe actif. Elles peuvent revêtir par 30 exemple, la forme de comprimés, dragées, gélules, suppositoires, solutions injectables ou buvables, pommades et être, selon les cas, administrées, par voie orale, rectale, parentérale ou locale à la dose de 25 à 250 mg, 1 à 4 fois par jour.

- 11 -

Les exemples suivants illustrént l'invention, les points de fusion étant, sauf mention contraire, déterminés à la platine chauffante de Kofler.

EXEMPLE 1 :

- 5 Carboxyméthyl - 3 o-chlorobenzoyl - 4 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole :



1 mole d'acétamido - 2 cyano - 3 éthoxycarbonylméthyl - 4 thiophène, 1,3 mole de carbonate de potassium, 1,1 mole de bromoacétate d'éthyle sont chauffés à reflux pendant environ 40 heures dans 2 litres d'acétone. Le mélange est alors hydrolysé dans 5 litres d'un mélange eau-glace, agité vigoureusement puis filtré. Le résidu obtenu, rincé à l'eau et séché, est ensuite lavé en plusieurs fois avec au total environ 2 litres d'un mélange cyclohexane-benzène (80%-20%).
 10 Le résultat obtenu est ensuite séché et utilisé tel quel.
 L'acétyl - 6 amino - 4 diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole ainsi obtenu est dissous dans environ 2 litres d'acide chlorhydrique concentré refroidi à - 15°C. On additionne goutte à goutte en refroidissant, un léger excès de nitrite de potassium en solution dans le minimum d'eau glacée. Une fois l'addition terminée, on hydrolyse le mélange par addition de 5 l d'eau et glace. On agite vigoureusement à l'abri de l'air. On 20 filtre, lave le résidu à l'eau jusqu'à presque neutralité. On obtient ainsi le [4 H] diazo - 4 diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole.
 15
 25

Ce composé diazoïque est additionné tel quel de 3 litres d'éthanol à 96, et le tout est porté au reflux. On distille l'acétaldéhyde formé. Une fois terminé le dégagement d'azote, on coupe le chauffage, ajoute 1 litre d'eau au mélange et laisse revenir à température ambiante en agitant.

5 Un précipité se forme, il est recueilli et séché. On obtient ainsi :

0,65 moles environ de diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F. =

10 147°C.

Le composé ci-dessus est dissous dans 1,5 litre de dichlorométhane, on y ajoute 0,70 moles de chlorure d'o-chlorobenzoyle et environ 1,3 mole de tétrachlorure d'étain.

- On porte à reflux modéré pendant 20 heures. Après quoi, on

15 laisse revenir à température ambiante et hydrolyse par 1 litre d'eau. On agite pendant 48 heures, décante, lave la phase dichlorométhane successivement avec HCl dilué, H₂O, solution diluée de bicarbonate de sodium, H₂O. On distille le dichlorométhane, le résidu obtenu d'o-chlorobenzoyl - 4

20 diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole, est utilisé tel quel.

Ce composé benzoylé est additionné à une solution fraîchement préparée de 1,30 moles d'éthylate de sodium dans 3 litres d'éthanol. On ajoute alors goutte à goutte environ

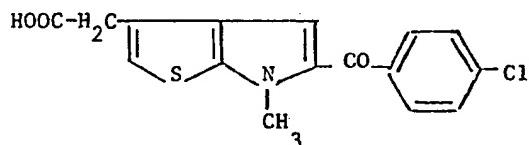
25 1,3 moles d'iodure de méthyle et on porte à reflux modéré pendant 3 heures. On refroidit, évapore la moitié de l'éthanol puis hydrolyse le mélange par 2 litres d'acide chlorhydrique (0,5 N) en agitant vigoureusement. Le précipité obtenu est lavé à l'eau. Une recristallisation fractionnée dans l'éthanol, ou une chromatographie préparative sur silice donnent 0,5 moles d'o-chlorobenzoyl - 4 diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F.= 124°C.

- 13 -

0,5 moles de ce tri-ester, 2,5 l de soude (N) et 2,5 l d'éthanol sont portés à reflux pendant 3 heures 1/2. On distille l'éthanol sous vide, filtre la solution et acidifie le filtrat avec une solution d'HCl (4N) jusqu'à PH = 1. Le
 5 précipité formé est filtré lavé légèrement à l'eau puis séché et utilisé tel quel. L'o-chlorobenzoyl - 4 dicarboxy -
 10 2,5 carboxyméthyl - 3 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole,
 ainsi obtenu est mis en suspension dans 2 litres d'acide trifluoracétique, le tout est porté à reflux jusqu'à décarboxylation (environ 80 heures). Après quoi, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu, lavé à l'eau est repris par une solution de soude (4N). La solution est filtrée, le filtrat acidifié par HCl (4N). Le précipité obtenu est filtré, rincé à l'eau, recristallisé dans un mélange
 15 dichlorométhane, cyclohexane (20/80).
 On obtient ainsi 0,3 moles de :
 carboxyméthyl - 3 o-chlorobenzoyl - 4 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F.(décomp.) = 155-160°C δ CO(IR) = 1640 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} .

20 EXEMPLE 2

carboxyméthyl - 3 p. chlorobenzoyl - 5 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole



1 mole d'acétamido - 2 cyano - 3 éthoxycarbonyl - 5
 25 éthoxycarbonylméthyl - 4 thiophène, 1,3 moles de carbonate de potassium, 1,1 mole de p.chloro-bromo acétophénone sont

- 14 -

chauffés à reflux dans 2 litres d'acétone pendant 10 heures. Après quoi, le mélange est hydrolysé dans 5 litres de mélange eau + glace, le résidu obtenu est filtré, rincé à l'eau, séché, lavé avec un mélange cyclohexane benzène (80 % - 20 %). L'acétyl - 6 amino - 4 p-chlorobenzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F. = 152°C-153°C, ainsi obtenu est utilisé tel quel.

De la même manière, a été préparé :
 10 l'acétyl - 6 amino - 4 benzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole,
 P.F.= 150°C.

L'acétyl - 6 amino - 4 p-chlorobenzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole précédemment obtenu est mis en suspension dans 2,5 litres de méthanol. On maintient la température entre 15 et 20°C et on ajoute alternativement des fractions de 50 ml d'HCl (4N) et de 17 g de KNO₂ dans 40 ml d'H₂O jusqu'à disparition totale du produit de départ. On ajoute alors au mélange 1 litre d'eau, on filtre, lave le résidu obtenu plusieurs fois avec un mélange méthanol-eau (1/1). Le [4H] diazo - 4 p-chlorobenzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole obtenu, P.F. = 200°C est utilisé tel quel.

25 De la même manière a été préparé le
 [4H] diazo - 4 benzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F.= 111 -113°C.
 Le [4H] diazo - 4 p.chlorobenzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole,
 30 précédemment obtenu est mis en suspension dans 2 litres d'éthanol. On porte le tout à reflux et on ajoute une très petite quantité d'azobisisobutyronitrile. On poursuit le chauffage jusqu'à la fin du dégagement d'azote ; après quoi l'éthanol est distillé sous vide. On élimine par sublimation
 35 l'isobutyronitrile. Le résidu obtenu est recristallisé dans

- 15 -

l'éthanol aqueux. On obtient ainsi environ 0,4 moles de :
 p-chlorobenzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl
 - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F.= 188°C.

De la même manière a été préparé le :
 5 benzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl
 - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F.= 181°C.

Le di-ester chlorobenzoylé obtenu précédemment est ajouté à une solution de 0,8 moles d'éthylate de sodium dans 1 litre d'éthanol. On additionne au mélange 0,8 moles d'iодure de méthyle, et on porte au reflux pendant 3 heures. Après quoi, la moitié de l'éthanol est distillée sous vide, le mélange restant est refroidi puis hydrolysé par addition sur 1 litre d'HCl (0,5 N) glacé. Le précipité obtenu est recueilli par filtration lavé à l'eau puis séché. Une recristallisation fractionnée dans l'éthanol aqueux donne environ 0,3 moles de p-chlorobenzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl - 3 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F.= 118°C.

De la même manière a été préparé le :
 benzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonylméthyl - 3
 20 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole, P.F.= 119 - 120°C.

Le p-chlorobenzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycarbonyl-méthyl - 3 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole, précédemment obtenu est ajouté à un mélange de 900 ml de NaOH (N) et 900 ml d'éthanol ; le tout est porté à reflux jusqu'à saponification totale (environ 1 heure).

L'éthanol est ensuite distillé sous vide, la solution aqueuse est filtrée puis acidifiée par HCl (4N). Le précipité obtenu est filtré, rincé sommairement à l'eau puis séché.
 30 Le p-chlorobenzoyl - 5 carboxy - 2 carboxyméthyl - 3 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole, obtenu est utilisé tel quel.

- 16 -

De la même manière, a été préparé le :

benzoyl - 5 carboxy - 2 carboxyméthyl - 3 méthyl - 6 thiéno
[2,3-b] pyrrole.

Le p-chlorobenzoyl - 5 carboxy - 2 carboxyméthyl - 3

5 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole précédemment obtenu est
mis en suspension dans 500 ml d'acide trifluoracétique ; le
mélange est porté à reflux jusqu'à la fin de la
décarboxylation (environ 30 min.). Le résidu est rincé à
l'eau puis repris par la quantité minimum de soude (4N). La
10 solution est filtrée et le filtrat acidifié par HCl (4N). Le
précipité obtenu est filtré, rincé à l'eau, séché puis
recristallisé dans un mélange dichlorométhane cyclohexane.
On obtient ainsi 0,25 moles de p-chlorobenzoyl - 5
carboxyméthyl - 3 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole
15 P.F.= 138 - 140°C (déc.) ν CO (IR) 1595 cm^{-1} ,
 1620 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} .

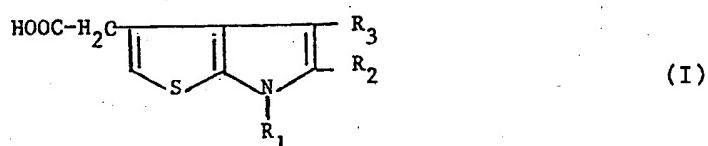
EXAMPLE 3 :

Le carboxyméthyl - 3 benzoyl - 5 méthyl - 6 thiéno [2,3-b]
pyrrole, P.F.= 191°C, ν CO (IR) 1610 cm^{-1} , 1740 cm^{-1} a été

20 préparé selon le procédé objet de l'exemple 2.

REVENDEICATIONS

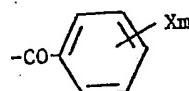
1 - Les dérivés de thiéno [2,3-b] pyrrole de formule générale :



5 dans laquelle :

R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, en chaîne droite ou ramifiée, et,

10 R_2 et R_3 qui ont dans chaque formule des valeurs différentes, représentent alternativement un atome d'hydrogène ou un radical de formule



15 dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alcoyle ou alcoxy ayant chacun de 1 à 5 atomes de carbone, et m représente un nombre entier de 1 à 5.

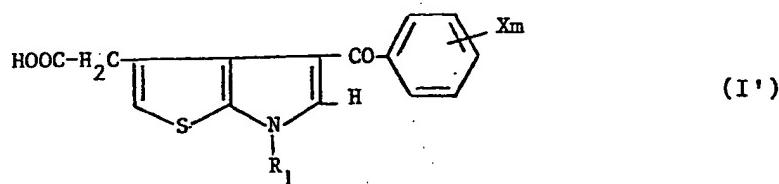
- 18 -

2 - Le carboxyméthyl - 3 O-chlorobenzoyl - 4 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole.

3 - Le carboxyméthyl - 3 p-chlorobenzoyl - 5 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole.

5 4 - Le carboxyméthyl - 3 benzoyl - 5 méthyl - 6 thiéno [2,3-b] pyrrole.

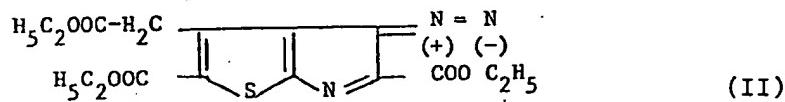
5 - Le procédé de préparation des dérivés de la revendication 1 répondant à la formule générale I':



10 dans laquelle R₁, X et m ont les significations définies dans la revendication 1, caractérisé, en ce que :

- l'on réduit le (4H) diazo - 4 diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole de formule

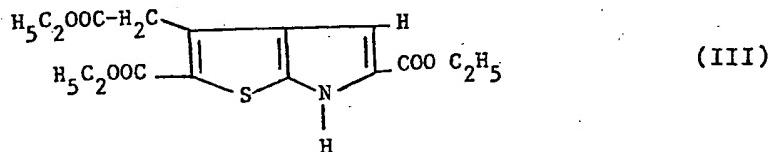
15 II :



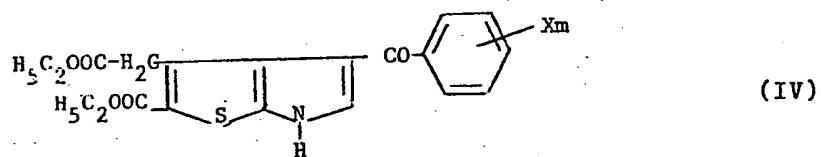
par chauffage dans un alcool, ou par action d'un hydrure

- 19 -

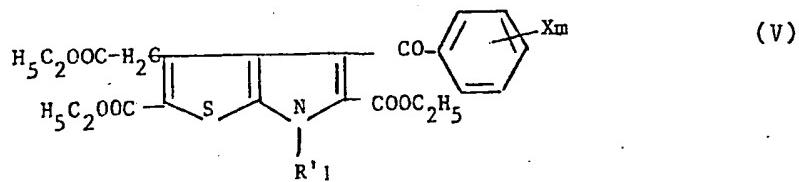
pour donner le diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl
- 3 thiéno [2,3-b] pyrrole de formule III :



- lequel soumis à la réaction de Friedel-Crafts avec un
5 chlorure de benzoyle approprié, en présence d'un acide de
Lewis, conduit aux benzoyl - 4 diéthoxycarbonyl - 2,5
éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrrole de formule
générale IV :



10 dans laquelle X et m ont les significations définies dans la
revendication 1,
dérivés que l'on soumet éventuellement à une alcoylation par
un halogénure d'alcoyle R'1-Hal dans lequel R₁ représente
un radical alcoyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, en
15 chaîne droite ou ramifiée, et Hal représente un atome de
chlore ou de brome, pour obtenir les alcoyl - 6 benzoyl - 4
diéthoxycarbonyl - 2,5 éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno
[2,3-b] pyrrole de formule générale V:

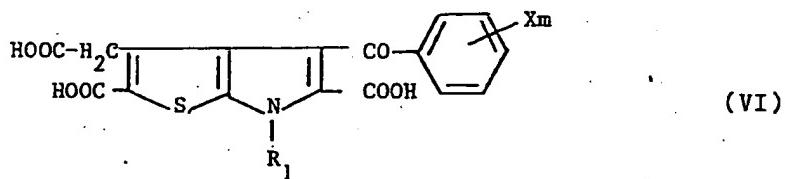


- 20 -

dans laquelle X, m et R₁, ont les significations précédemment définies,

- puis l'on saponifie les triesters de formule générale IV ou V précédemment obtenus, au moyen d'une base, telle que,
5 par exemple, la soude ou la potasse ;
- l'on soumet les dérivés ainsi formés, à une hydrolyse acide ;
- et enfin, l'on décarboxyle de façon spécifique les dérivés obtenus de formule générale VI :

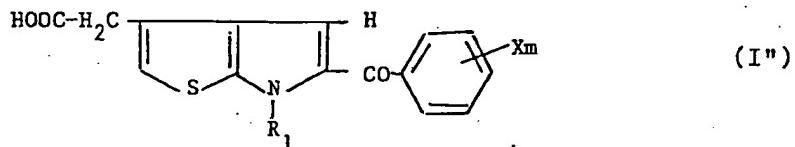
10



dans laquelle X, m et R₁, ont les significations définies dans la revendication 1.

6 - Le procédé de préparation des dérivés de la revendication 1 répondant à la formule générale I" :

15



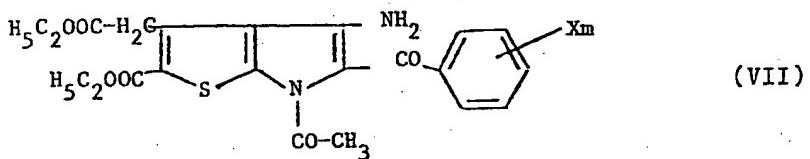
dans laquelle R₁, X et m ont les significations définies dans la revendication 1, caractérisé en ce que :

- 21 -

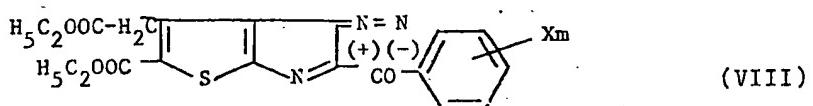
- l'on fait réagir l'acétamido - 2 cyano - 3 éthoxycarbonyl
- 5 éthoxycarbonylméthyl - 4 de formule :



avec une α - halogéno acétophénone en présence d'une base
5 dans un solvant adéquat, pour obtenir en une seule étape les
acétyl - 6 benzoyl - 5 amino - 4 éthoxycarbonyl - 2
éthoxycarbonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrroles de formule
générale VII :



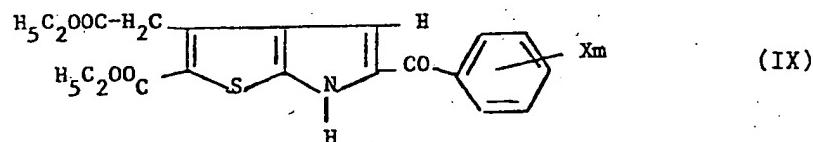
10 dans laquelle X et m ont les significations définies dans la
revendication 1,
- que l'on diazote au moyen d'un nitrite en présence d'un
acide dans un solvant adéquat,
- puis hydrolyse le composé formé pour obtenir les [4H]
15 diazo - 4 benzoyl - 5 éthoxycarbonyl - 2 éthoxycar-
bonylméthyl - 3 thiéno [2,3-b] pyrroles de formule générale
VIII :



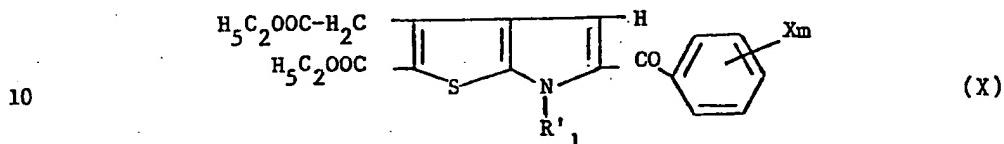
dans laquelle X et m ont les significations définies dans la
20 revendication 1,

- 22 -

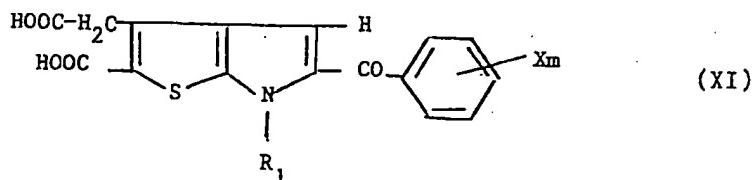
que l'on dédiazote ensuite pour obtenir les diesters benzoylés de formule générale IX :



5 dans laquelle X et m ont les significations définies dans la revendication 1,
 que l'on soumet éventuellement à une alcoylation par un halogénure d'alcoyle R'₁ - Hal défini dans la revendication 5, pour conduire aux dérivés N -alcoylés de formule générale X :



dans laquelle R'₁, X et m ont les significations définies dans la revendication 1,
 - puis l'on saponifie et hydrolyse les diesters de formule générale IX et X par des moyens conventionnels pour obtenir
 15 les diacides de formule générale XI :



dans laquelle R₁, X et m ont les significations définies dans la revendication 1,
 - que l'on décarboxyle sélectivement par chauffage dans un
 20 solvant adéquat, pour obtenir les dérivés I".

- 23 -

7 - Les compositions pharmaceutiques contenant, comme principe actif, un composé selon les revendications 1 à 4, avec des excipients pharmaceutiques appropriés.

8 - Les compositions pharmaceutiques selon la revendication
5 7 présentées sous une forme convenant notamment pour le traitement des douleurs aiguës ou chroniques.